

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 09 December 1999 (09.12.99)	
International application No. PCT/EP99/02969	Applicant's or agent's file reference Le A 32 842-PC Pv
International filing date (day/month/year) 03 May 1999 (03.05.99)	Priority date (day/month/year) 15 May 1998 (15.05.98)
Applicant WALTER, Reinhard et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:08 November 1999 (08.11.99)☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Sean Taylor Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT  
D-51368 Leverkusen  
ALLEMAGNE

KB-PP  
Patente und Lizenzen

18. Dez. 2000

EINGANG  
BAYER AG LEVERKUSEN

Date of mailing (day/month/year)  
24 November 2000 (24.11.00)

Applicant's or agent's file reference  
Le A 32 842-PC Pv

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/EP99/02969

International filing date (day/month/year)  
03 May 1999 (03.05.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

OHAGE, Petra  
Flurstrasse 38  
D-51371 Leverkusen  
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

OHAGE-SPITZLEI, Petra  
Flurstrasse 38  
D-51371 Leverkusen  
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Peggy Steunenber

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

09/700320

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>Le A 32 842-PC Pv</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 02969</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>03/05/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>15/05/1998</b>
Anmelder  <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61K9/46

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 2 307 857 A (EURO CELTIQUE SA) 11. Juni 1997 (1997-06-11) Seite 3 Seite 4 -Seite 5; Beispiele 1,2 ---	1-7
X	US 3 653 914 A (SCHMITT WILLIAM H) 4. April 1972 (1972-04-04) Spalte 6, Zeile 70 -Spalte 7, Zeile 10 ---	1,3-7
X	US 4 004 036 A (SCHMITT WILLIAM H) 18. Januar 1977 (1977-01-18) Spalte 7 -Spalte 8; Beispiele 1,4 ---	1,3-7
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Oktober 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 92 15197 A (DU PONT) 17. September 1992 (1992-09-17) Seite 7, Zeile 12 - Zeile 13 Seite 8, Zeile 19 - Zeile 33 Seite 9, Zeile 12 - Zeile 33 Seite 25, Zeile 1 - Zeile 28 Seite 32 -Seite 34; Beispiele 5,6 -----	1-7
A	US 5 223 246 A (KONDO SADA O ET AL) 29. Juni 1993 (1993-06-29) Spalte 4 -Spalte 5; Beispiel 1 -----	1-7

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02969

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2307857	A	11-06-1997	NONE	
US 3653914	A	04-04-1972	NONE	
US 4004036	A	18-01-1977	CH 488411 A DE 1617293 A DK 121922 B ES 341112 A FR 1536988 A GB 1176087 A NL 6707535 A SE 352532 B	15-04-1970 25-02-1971 20-12-1971 01-12-1968  01-01-1970 01-12-1967 08-01-1973
WO 9215197	A	17-09-1992	AT 154868 T AU 661686 B AU 1583892 A BR 9205703 A CA 2105399 A CN 1065181 A DE 69220662 D DE 69220662 T DK 575489 T EP 0501798 A EP 0575489 A ES 2104907 T GR 3024900 T HU 65076 A IL 101098 A JP 6505493 T PL 170484 B RU 2096955 C TR 28893 A US 5474971 A ZA 9201526 A	15-07-1997 03-08-1995 06-10-1992 17-05-1994 02-09-1992 14-10-1992 07-08-1997 02-01-1998 16-02-1998 02-09-1992 29-12-1993 16-10-1997 30-01-1998 28-04-1994 05-12-1996 23-06-1994 31-12-1996 27-11-1997 17-07-1997 12-12-1995 30-08-1993
US 5223246	A	29-06-1993	AT 108649 T CA 2036283 A DE 69102900 D DE 69102900 T EP 0443381 A JP 4210926 A	15-08-1994 15-08-1991 25-08-1994 26-01-1995 28-08-1991 03-08-1992

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC 05 JUL 2000

PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 32 842-PC Pv	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02969	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 15/05/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/46		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  08/11/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  04.07.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Uhl, M  Tel. Nr. +49 89 2399 8654 

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02969

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-14                      ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-7                        ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,        Seiten:  
☐ Ansprüche,            Nr.:  
☐ Zeichnungen,        Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-7
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-7
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-7
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen

**siehe Beiblatt**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1: GB 2 307 857 A (EURO CELTIQUE SA) 11. Juni 1997 (1997-06-11)

Neuheit (Art. 33(2) PCT):

Siehe insbesondere D1, S.3 (siehe das Verfahren, Absatz 2, Z.1-15) und Beispiele. Hier werden die CO<sub>2</sub> Spender- (Sodium hydrogen carbonate) und die Säure-Komponente (citric acid) und der pharmazeutische Wirkstoff (Tramadol) im geschmolzenen (Schmelztemperatur 35-150°C) Zuckerersatzstoff (saccharine) dispergiert und tablettiert.

Daher fehlt dem Gegenstand der Ansprüche 1-7 die Neuheit. Ein Eingehen auf die erfinderische Tätigkeit erübrigt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt.

**Zu Punkt VIII**

**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Die Ansprüche 1 und 7. wurden zwar als getrennte, unabhängige Ansprüche abgefaßt, sie scheinen sich aber tatsächlich auf ein und denselben Gegenstand zu beziehen und unterscheiden sich voneinander nur durch die für die Merkmale dieses Gegenstandes verwendete Terminologie hinsichtlich weiterer aber optionaler Bestandteile. Somit sind die Ansprüche nicht knapp gefaßt. Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 1 und 7 nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT. Um diesen Einwand ausräumen, scheint es zweckmäßig, einen geänderten Satz Ansprüche einzureichen, in dem der Gegenstand mit einem einzigen unabhängigen Anspruch definiert wird, wobei noch abhängige Ansprüche hinzukommen können, die die fakultativen Merkmale abdecken (Regel 6.4 PCT).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**SCHRIFTLICHER BESCHEID  
BEIBLATT**

---

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02969

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Le A 32 842-PC Pv	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/02969	International filing date (day/month/year) 03 May 1999 (03.05.99)	Priority date (day/month/year) 15 May 1998 (15.05.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/46		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

RECEIVED  
MAR 14 2001  
TC 1700 MAIL ROOM

Date of submission of the demand 08 November 1999 (08.11.99)	Date of completion of this report 04 July 2000 (04.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/02969

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-14, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-7, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/02969

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-7	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-7	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Reference is made to the following document:

D1: GB-A-2 307 857 (EURO CELTIQUE SA), 11 June 1997 (1997-06-11).

Novelty (PCT Article 33(2)):

See in particular D1, page 3 (see the method, paragraph 2, lines 1-15) and examples. (Here, the CO<sub>2</sub> dispenser component (sodium hydrogen carbonate), the acid component (citric acid) and the active pharmaceutical substance (tramadol) are dispersed in the melted sugar substitute (saccharine; melting temperature 35-150°C)

Consequently, the subject matter of Claims 1-7 lacks novelty. An examination of inventive step is superfluous at the present time.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Although Claims 1 and 7 were written as separate independent claims, they appear in fact to refer to one and the same subject matter and differ from one another only in the terminology used for the features of this subject matter with respect to further, but optional components. Consequently, the claims are not concise. For this reason, Claims 1 and 7 do not meet the requirements of PCT Article 6. To overcome this objection, it appears appropriate that an amended set of claims be submitted in which the subject matter is defined in a single independent claim to which dependent claims can be added to cover the optional features (PCT Rule 6.4).

**THIS PAGE BLANK (USPIC)**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/46</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/59553</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02969</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Mai 1999 (03.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 22 036.7 15. Mai 1998 (15.05.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WALTER, Reinhard [DE/US]; 15677 Sunrise Trail, Granger, IN 46530 (US). OHAGE, Petra [DE/DE]; Flurstrasse 38, D-51371 Lev- erkusen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: EFFERVESCENT PREPARATIONS</p> <p>(54) Bezeichnung: BRAUSEZUBEREITUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to effervescent preparations containing medicaments. According to the invention, preparations of this type are particularly stable in storage if they contain fusible sugar, sugar alcohol and/or a sugar substitute.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Arzneimittel enthaltende Brausezubereitungen sind besonders lagerstabil, wenn sie schmelzbaren Zucker, Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff enthalten.</p>			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		



### Brausezubereitungen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung Arzneimittel enthaltender Brausezubereitungen unter mindestens teilweisem Schmelzen einer Zubereitungs-  
5       komponente und nach diesem Verfahren erhältliche Brausezubereitungen.

Brausezubereitungen, wie z.B. Brausepulver oder Brausetabletten, sind beispielsweise bei Wirkstoffen mit langer Resorptionszeit oder mit einer Tendenz zu  
10       Magenschleimhautreizungen eine Formulierungsform, die die genannten nachteiligen  
Wirkstoffeigenschaften mildern kann. Arzneimittel enthaltende Brausezubereitungen erfreuen sich deshalb steigender Beliebtheit. Sie werden üblicherweise in 3 bis 4 Stufen hergestellt, nämlich durch

- 15       a)     Granulation des Brausesatzes aus CO<sub>2</sub>-Spender und CO<sub>2</sub>-freisetzender saurer Komponente,
- b)     Mischen der übrigen Komponenten (Wirkstoffe und weitere Hilfsstoffe),
- 20       c)     Vereinigung der aus den Verfahrensschritten a) und b) erhaltenen Komponenten und gegebenenfalls
- d)     Tablettieren der in Schritt c) erhaltenen Mischung.

25       Da sowohl der CO<sub>2</sub>-Spender als auch die saure Komponente für eine Direkttablettierung schlecht geeignet sind, hat man in der Vergangenheit die Komponenten des Brausesatzes, gegebenenfalls in Kombination mit dem Wirkstoff, vor der Tablettierung einem Granulationsverfahren unterworfen; vgl. z.B. DE-OS 22 16 072. Die Stabilität der auf diese Weise hergestellten Brausetabletten ist aber nach wie vor  
30       nicht zufriedenstellend. Besonders die Mitverwendung von Puffersubstanzen und Aromen (die ja meist aus vielen verschiedenen Einzelverbindungen bestehen) ergibt

eine Wasserempfindlichkeit, die beim Lagern zu Verfärbungen, Aufblähungen und Abbaureaktionen führt. Zur Vermeidung dieser unerwünschten Reaktionen werden Brausezubereitungen oft in Metallfolien eingeschweißt. Wenn diese Maßnahme die Lagerstabilität auch verlängert, kann ein Aufblähen der Metallfolienbeutel bei längerem Lagern nicht sicher verhindert werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Stabilität Arzneimittel enthaltender Brausezubereitungen durch ein Verfahren gesteigert werden kann, bei dem eine Zubereitungskomponente geschmolzen wird.

Gegenstand der Erfindung ist also ein Verfahren zur Herstellung Arzneimittel enthaltender Brausezubereitungen aus

A. Brausesatz enthaltend

15

- (i) CO<sub>2</sub>-Spender und
- (ii) saure Komponente,

B. pharmazeutischem Wirkstoff und

20

C. Hilfsstoff,

dadurch gekennzeichnet, daß man

mindestens eine der beiden Komponenten A(i), A(ii) und gegebenenfalls weitere Brausezubereitungskomponenten in geschmolzenem C) Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff dispergiert und die resultierende Mischung gegebenenfalls tablettiert.

Die Erfindung beinhaltet, daß man gegebenenfalls eine, mehrere oder alle restlichen Brausezubereitungskomponenten in der Schmelze dispergiert.

Ein bevorzugtes Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- 5       - eine Schmelze aus Komponente A (i) und/oder A (ii) und C) schmelzbarem Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff während oder nach dem Abkühlen zerkleinert,
- 10       - das zerkleinerte Produkt mit Wirkstoff B, mit der gegebenenfalls noch fehlenden Komponente (i) oder (ii) des Brausesatzes A und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen C mischt und gegebenenfalls
- die resultierende Mischung tablettiert.

15       Bevorzugte CO<sub>2</sub>-Spender A (i) umfassen Alkali- und Erdalkalicarbonate und -hydrogencarbonate, insbesondere Natrium- und Kaliumcarbonat und -hydrogencarbonat sowie Magnesium- und Calciumcarbonat.

20       Als saure Komponente A (ii), die der Freisetzung von Kohlendioxid aus dem CO<sub>2</sub>-Spender A (i) dient, eignen sich alle physiologisch unbedenklichen Säuren (sog. "Genußsäuren"), die stark genug sind, Kohlendioxid aus der Komponente A (i) freizusetzen; solche Säuren besitzen einen ersten Gleichgewichtsexponenten pKs von 1 bis 7, vorzugsweise 2 bis 6 (bei 25°C). Bevorzugte saure Komponenten A (i) umfassen Ascorbinsäure und mehrbasische Carbonsäuren mit 3 bis 8, vorzugsweise 4 bis 6, C-Atomen und 2 bis 4 Carboxylgruppen pro Molekül, wie z.B. Vitamin C.

25       Äpfelsäure, Citronensäure, Weinsäure und deren Mischungen.

Geeignete pharmazeutische Wirkstoffe C umfassen

Analgetika wie Ibuprofen, Ketoprofen, Paracetamol, Acetylsalicylsäure, COX<sub>2</sub>-Hemmer wie Nimesulid, Meloxicam, Naproxen, Propyphenazon, Metamizol,

30       Antacida wie Hydrotalcit, Magaldrat, Calciumcarbonat,

- Antiasthmatika/Broncholytika wie Salbutamol, Tulobuterol, Terbutalin, Cromoglicinsäure, Ketotifen, Theophyllin,
- Antibiotika wie Chinolone, Tetracycline, Cephalosporine, Penicilline, Makrolide, Sulfonamide, Polypeptide,
- 5 Psychopharmaka wie Benzodiazepine, Haloperidol, Amitriptylin, Carbamazepin, Antirheumatika wie Phenylbutazon, Indometacin, Diclofenac, Piroxicam, Antidiabetika wie Metformin, Glibenclamid, Acarbose, Glisoxepid, Antiallergika/Antihistaminika wie Astemizol, Terfenadin, Loratadin, Clemastin, Bamipin, Cetirizin,
- 10 Antihypotonika wie Etilefrin, Norfenefrin, Dihydroergotaminmesilat, Antitussiva wie Codein, Dextromethorphan, Clobutinol, Dropropizin, Antihypertonika wie Betablocker wie Propranolol, Atenolol, Metoprolol, Prazosin, Antihypertonika wie Calciumantagonisten wie Nifedipin, Nitrendipin, Diltiazem, Verapamil, Felodipin, Nimodipin,
- 15 Laxantia wie Natriumpicosulfat, Lactulose, Lactitol, Mucolytika/Expectorantia wie Ambroxol, Bromhexin, Guaifenesin, Acetylcystein, Carbocistein, H<sub>2</sub>-Blocker wie Ranitidin, Famotidin, Pirenzepin, Lokalanaesthetika wie Benzocain, Lidocain, Procain,
- 20 Antiemetika/Prokinetika wie Metoclopramid, Domperidon, Meclozin, Dimenhydrinat, Lipidsenker wie Fenofibrat, Bezafibrat, Pravastatin, Fluvastatin, gegen Migräne wirksame Mittel wie Coffein, Dihydroergotamin, Ergotamin, Sumatriptan, Pizotifen,
- 25 Sympathomimetika wie Pseudoephedrin, Pholedrin, Vitamine und Mineralien.
- 30 Die Hilfsstoffe C, die im erfindungsgemäßen Verfahren wenigstens teilweise schmelzen sollen, besitzen als Einzelsubstanz und/oder in Mischungen vorzugsweise Schmelzpunkte von 30 bis 200, vorzugsweise von 40 bis 160°C. Bevorzugte solche Hilfsstoffe sind wasserlöslich, d.h. sie besitzen bei 20°C im allgemeinen eine

Wasserlöslichkeit von mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 und insbesondere mindestens 40 g/100 ml Wasser.

5 Schmelzbare Zucker C umfassen z.B. Monosaccharide wie Glucose, Mannose, Galactose, Arabinose, Xylose, Ribose und Disaccharide wie Saccharose, Lactose, Maltose. Für die Erfindung bevorzugte Zuckeralkohole C umfassen Xylit, Mannit, Sorbit, Isomalt, Lactitol, Erythrit, Threit, Ribit, Arabit und Dulcit. Bevorzugte solche Zuckeralkohole werden beispielsweise in der EP-PS 435 450 beschrieben. Der Begriff „Zucker-Ersatzstoffe“ im Sinne der Erfindung schließt Zuckeralkohole nicht  
10 ein. Bevorzugte Zucker-Ersatzstoffe C umfassen Acesulfam, Aspartam, Saccharin, Natriumcyclamat.

Weitere Hilfsstoffe C umfassen Aromen, Süßstoffe, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel, Sprengmittel und Füllstoffe, wie z.B. Stärke und Stärkederivate,  
15 Cellulose und Cellulosederivate, Polyethylene.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Brausezubereitungen können die Komponenten in den unterschiedlichsten Mengenverhältnissen enthalten; bevorzugte Brausezubereitungen enthalten (jeweils in Gewichtsteilen)

20

A: 5 bis 95, vorzugsweise 10 bis 80,

B: 5 bis 95, vorzugsweise 40 bis 60,

25 C: 1 bis 60, vorzugsweise 15 bis 30 (Zucker, Zuckeralkohol bzw. Zucker-Ersatzstoff) und gegebenenfalls  
1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 15 (andere Hilfsstoffe).

Der Brausesatz A enthält vorzugsweise  
30 30 bis 70 Gew.-% CO<sub>2</sub>-Spender und  
70 bis 30 Gew.-% saure Komponente,

jeweils bezogen auf A.

Die Schmelze aus Brausesatz-A(-Komponente) und schmelzbarem Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff C kann beispielsweise durch Zugabe von  
5 Brausesatz-A (-Komponenten) in eine Schmelze von Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff C oder durch Aufschmelzen einer Mischung aus Brausesatz-A (-Komponenten) und Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff C hergestellt werden.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren kann aber auch so ausgeführt werden, daß man sämtliche Komponenten der Brausezubereitung mit dem geschmolzenen Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff zwecks Dispergieren in Kontakt bringt, sei es durch Vormischen aller Komponenten und gemeinsames Erhitzen, sei  
15 es durch Schmelzen von Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff und Dispergieren der restlichen Komponenten (gleichzeitig oder nacheinander) in der Schmelze. Selbstverständlich können auch Mischformen der beschriebenen Verfahrensvarianten verwendet werden.

Die Schmelze kann auf nahezu beliebige Weise hergestellt werden:

20 So kann man ohne weiteres in heizbaren Rührgefäßen arbeiten. Man kann auch nach einem Schmelzgranulierungsverfahren arbeiten, wie es z.B. in der WO 92/6679 beschrieben ist. Ein bevorzugtes Verfahren ist die Schmelzextrusion, wie sie z.B. in der EP-A 686 392 beschrieben ist. Für die Extrusion können handelsübliche Ein- und  
25 Zweiwellenextruder eingesetzt werden. Dabei können die Einsatzstoffe der Extrusion über eine Dosierwaage zugeführt werden. Die Massetemperatur kann 30 bis 200°C betragen. In Abhängigkeit von Düsenöffnung (vorzugsweise 0,5 bis 5 mm) und Drehzahl (vorzugsweise 5 bis 400 Umdrehungen/Minute) kann der Druck vorzugsweise 2 bis 200 bar betragen. Der Durchsatz kann innerhalb weiter Grenzen schwanken, beträgt aber vorzugsweise 1 bis 100 kg/Stunde. Die extrudierten Stränge  
30 werden gegebenenfalls gekühlt. Nach dem Zerkleinern können sie mit Wirkstoff B

und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen C gemischt und gegebenenfalls tablettiert werden.

- 5 Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird vorzugsweise weder Wasser noch ein unter Verarbeitungsbedingungen flüchtiges organisches Lösungsmittel eingesetzt, d.h. vorzugsweise arbeitet man wasser- und lösungsmittelfrei. Mit anderen Worten: Man arbeitet gerade nicht so, wie es in der DE-OS 22 16 072 oder in

Acta Pharm. Suec., 24, (2), 84, 1987

Drug Dev. Ind. Pharm. 13, (9-11), 1891-1913, 1987

Drug Dev. Ind. Pharm. 14, (13), 1791-98, 1988

beschrieben ist.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren kann kontinuierlich oder diskontinuierlich betrieben werden.

10 Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die Komponente A (i) und/oder A (ii) und gegebenenfalls weitere Brausezubereitungskomponenten in dem schmelzbaren Zucker, Zuckeralkohol bzw. Zucker-Ersatzstoff C dispergiert, d.h. die schmelzbare Komponente C bildet eine Matrix, in der A (i) und/oder A (ii) und gegebenenfalls weitere Brausezubereitungskomponenten eingebettet sind.

15 Weiterer Gegenstand der Erfindung sind also Brausezubereitungen aus

A. Brausesatz enthaltend

20 (i) CO<sub>2</sub>-Spender und  
(ii) saure Komponente,

B. pharmazeutischem Wirkstoff und

25 C. Hilfsstoff,

dadurch gekennzeichnet, daß Hilfsstoff C schmelzbaren Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff enthält und die Komponente A (i) und/oder A (ii) in einer Matrix aus schmelzbarem Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff dispergiert ist.

30



Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf das Gewicht.

### Beispiele

5

#### Beispiel 1

Brausezubereitung aus getrennt extrudierten Komponenten A (i) und A (ii)

10 Extrudat I

Mannitol und Natriumbicarbonat werden in den in der Tabelle angezeigten Verhältnissen gemischt. Die Mischung wird auf einem Doppelschneckenextruder (Leistriz Micro 27/40D.) bei einer Drehzahl von 30 upm und einem Düsendurchmesser vom 1 mm verarbeitet. Die Düsen sind um den äußeren Durchmesser der Schnecken angeordnet. Mischzonen und Düsens Temperatur betragen 80°C. Das Extrudat wird auf einem Kühlband gekühlt und anschließend mit einem Oscillationssieb zerkleinert.

20 Extrudat II

Mannitol, Citronensäure, Natriumcitrat werden gemischt und extrudiert und wie oben weiterverarbeitet.

	Extrudat I:	Extrudat II:
Mannitol	60 %	60 %
Natriumbicarbonat	40 %	
Citronensäure		6,7 %
Natriumcitrat		33,3 %.

Bezogen auf eine Einzeldosierung werden von Extrudat I 125 mg, von Extrudat II 150 mg mit 500 mg Acetylsalicylsäure, 5 mg Aspartam und 30 mg Orangenaroma gemischt und in ein Sachet abgefüllt.

**Beispiel 2**

Analog Beispiel 1 werden Extrudat I und Extrudat II bei einer Temperatur von 70°C, einem Düsendurchmesser von 0,8 mm und einer Drehzahl von 26 upm extrudiert.

5

	Extrudat I:	Extrudat II:
Xylitol	60 %	60 %
Natriumbicarbonat	40 %	
Citronensäure		40 %

Bezogen auf eine Einzeldosierung werden von Extrudat I 125 mg, von Extrudat II 150 mg mit 500 mg Acetylsalicylsäure, 4 mg Saccharin und 30 mg Mandarinenaroma gemischt und in ein Sachet abgefüllt.

10

**Beispiel 3**

Analog Beispiel 2 werden Extrudat I und Extrudat II bei einer Temperatur von 60°C, einem Düsendurchmesser von 1 mm und einer Drehzahl von 35 upm extrudiert

15

	Extrudat I:	Extrudat II:
Xylitol	30 %	30 %
Natriumbicarbonat	70 %	
Citronensäure		70 %

Bezogen auf eine Einzeldosierung werden jeweils 125 mg von Extrudat I und II mit 150 mg Ascorbinsäure und 2,5 mg Chlorpheniraminhydrogenmaleat gemischt und in ein Sachet eingefüllt.

20

**Beispiel 4**

Analog Beispiel 2 werden Extrudat I und Extrudat II bei einer Temperatur von 60°C, einem Düsendurchmesser von 2 mm und einer Drehzahl von 35 upm extrudiert

5

	Extrudat I:	Extrudat II:
Isomalt	60 %	
Xylitol		60 %
Kaliumbicarbonat	40 %	
Ascorbinsäure		40 %

Bezogen auf eine Einzeldosierung werden von Extrudat I 125 mg, von Extrudat II 250 mg mit 500 mg Acetylsalicylsäure, 5 mg Saccharin, 2 mg Aspartam und 30 mg Orangenaroma gemischt und in ein Sachet abgefüllt.

10

**Beispiel 5**

Analog Beispiel 1 werden Extrudat I und Extrudat II bei einer Temperatur von 60°C, einem Düsendurchmesser von 1 mm und einer Drehzahl von 35 upm extrudiert.

15

	Extrudat I:	Extrudat II:
Mannitol	60 %	60 %
Natriumbicarbonat	20 %	
Calciumcarbonat	20 %	
Ascorbinsäure		40 %

Bezogen auf eine Einzeldosierung werden jeweils von Extrudat I 1500 mg und Extrudat II 750 mg mit 5 mg Aspartam und 10 mg Johannisbeeraroma gemischt und in ein Sachet abgefüllt.

20

**Beispiel 6**

Formulierung mit nur einer extrudierten Komponente, nämlich A (ii)

Extrudat II aus Beispiel 2	1200 mg
Famotidin	10 mg
Natriumbicarbonat	400 mg
Natriumcarbonat	100 mg
Magnesiumstearat	20 mg

5

Analog Beispiel 1 wird nur die Säure-Komponente extrudiert und die alkalische Brausekomponente und der Wirkstoff werden dazugemischt. Anschließend wird Magnesiumstearat nachgemischt. Diese Mischung wird zu einer Brausetablette verpresst.

10

**Beispiel 7**

Gemeinsame Extrusion von A (i) und A (ii)

15

Xylitol	60 %
Na-citrat	14 %
Natriumhydrogencarbonat	23 %
Zitronensäure	3 %

20

Herstellverfahren:

- A) Extrusion analog Beispiel 1, oder
- B) Xylitol aufschmelzen auf ca. 120°C und die Komponenten nacheinander zudosieren und einrühren. Nach Abkühlung wird der Schmelzkuchen zerkleinert.

25

Bezogen auf eine Einzeldosierung werden jeweils 600 mg des erhaltenen Extrudats, 200 mg Acetylcystein und 10 mg Zitronenaroma gemischt. Die erhaltene Pulvermischung wird in ein Sachet abgefüllt.

5 **Beispiel 8**

Eine Mischung aus 54 % Xylitol, 6 % Pseudoephedrin, 14 % Natriumcitrat, 23 % Natriumhydrogencarbonat und 3 % Zitronensäure werden analog Beispiel 1 extrudiert. Das Extrudat wird zerkleinert und abgefüllt.

10

**Stabilitätsvergleich von ASS-haltigen Brauseformulierungen**

Bestimmung des Abbauproduktes Salicylsäure (SAS) nach 3 Monaten bei 25°C  
Lagerung in wasserdampfdichter Verpackung

15

	Anfangsgehalt SAS	SAS-Gehalt nach 3 Monaten
ASS-Brausegranulat, aromatisiert*	0,02 %	1,61 %
ASS-Brausegranulat (extrudiert), aromatisiert <sup>xx</sup>	0,04 %	0,18 %
ASS-Brausetablette, aromatisiert*	0,3 %	1,83 %
ASS-Brausetablette, unaromatisiert*	0,17 %	0,8 %

\* Granulat ist mit herkömmlicher Technologie hergestellt (Vergleichsversuch)

<sup>xx</sup> erfindungsgemäß

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung Arzneimittel enthaltender Brausezubereitungen aus
- 5 A. Brausesatz enthaltend
- (i) CO<sub>2</sub>-Spender und
- (ii) saure Komponente,
- B. pharmazeutischem Wirkstoff und
- 10 C. Hilfsstoff,
- dadurch gekennzeichnet, daß man
- 15 mindestens eine der beiden Komponenten A(i), A(ii) und gegebenenfalls weitere Brausezubereitungskomponenten in geschmolzenem C) Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff dispergiert und die resultierende Mischung gegebenenfalls tablettiert.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wonach man
- eine Schmelze aus Komponente A (i) und/oder A (ii) und C schmelzbarem Zucker, Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff während oder nach dem Abkühlen zerkleinert,
- 25 - das zerkleinerte Produkt mit Wirkstoff B, mit der gegebenenfalls noch fehlenden Komponente (i) oder (ii) des Brausesatzes A und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen C mischt und gegebenenfalls
- 30 - die resultierende Mischung tablettiert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wonach zum Schmelzen ein Extruder verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, wonach der pharmazeutische Wirkstoff B aus der Gruppe Analgetika, Antacida, Antiasthmatica/Broncholytika, Antibiotika, Psychopharmaka, Antidiabetika, Antiallergika/Antihistaminika, Antihypotonika, Antitussiva, Laxantia, Mucolytika/Expectorantia, H<sub>2</sub>-Blocker, Lokalanaesthetika, Antiemetika/Prokinetika, Lipidsenker, gegen Migräne wirksame Mittel, Sympathomimetika, Vitamine, Mineralien ausgewählt ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, wonach die Temperatur der Schmelze 30 bis 200°C beträgt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, wonach die Temperatur der Schmelze 40 bis 160°C beträgt.
7. Brausezubereitung aus
  - A. Brausesatz enthaltend
    - (i) CO<sub>2</sub>-Spender und
    - (ii) saure Komponente,
  - B. pharmazeutischem Wirkstoff und
  - C. Hilfsstoff,dadurch gekennzeichnet, daß Hilfsstoff C schmelzbaren Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff enthält und die Komponente A (i) und/oder A (ii) in einer Matrix aus schmelzbarem Zucker und/oder Zuckeralkohol und/oder Zucker-Ersatzstoff dispergiert ist.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC./EP 99/02969

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 307 857 A (EURO CELTIQUE SA) 11 June 1997 (1997-06-11) page 3 page 4 -page 5; examples 1,2 ---	1-7
X	US 3 653 914 A (SCHMITT WILLIAM H) 4 April 1972 (1972-04-04) column 6, line 70 -column 7, line 10 ---	1,3-7
X	US 4 004 036 A (SCHMITT WILLIAM H) 18 January 1977 (1977-01-18) column 7 -column 8; examples 1,4 ---	1,3-7
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

### Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 1999

Date of mailing of the international search report

05/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02969

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 92 15197 A (DU PONT)  17 September 1992 (1992-09-17)  page 7, line 12 - line 13  page 8, line 19 - line 33  page 9, line 12 - line 33  page 25, line 1 - line 28  page 32 -page 34; examples 5,6  -----</p>	1-7
A	<p>US 5 223 246 A (KONDO SADA O ET AL)  29 June 1993 (1993-06-29)  column 4 -column 5; example 1  -----</p>	1-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PL/EP 99/02969

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2307857 A	11-06-1997	NONE	
US 3653914 A	04-04-1972	NONE	
US 4004036 A	18-01-1977	CH 488411 A DE 1617293 A DK 121922 B ES 341112 A FR 1536988 A GB 1176087 A NL 6707535 A SE 352532 B	15-04-1970 25-02-1971 20-12-1971 01-12-1968 01-01-1970 01-12-1967 08-01-1973
WO 9215197 A	17-09-1992	AT 154868 T AU 661686 B AU 1583892 A BR 9205703 A CA 2105399 A CN 1065181 A DE 69220662 D DE 69220662 T DK 575489 T EP 0501798 A EP 0575489 A ES 2104907 T GR 3024900 T HU 65076 A IL 101098 A JP 6505493 T PL 170484 B RU 2096955 C TR 28893 A US 5474971 A ZA 9201526 A	15-07-1997 03-08-1995 06-10-1992 17-05-1994 02-09-1992 14-10-1992 07-08-1997 02-01-1998 16-02-1998 02-09-1992 29-12-1993 16-10-1997 30-01-1998 28-04-1994 05-12-1996 23-06-1994 31-12-1996 27-11-1997 17-07-1997 12-12-1995 30-08-1993
US 5223246 A	29-06-1993	AT 108649 T CA 2036283 A DE 69102900 D DE 69102900 T EP 0443381 A JP 4210926 A	15-08-1994 15-08-1991 25-08-1994 26-01-1995 28-08-1991 03-08-1992

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PL./EP 99/02969

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/46

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff genorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>1</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
------------------------	--	--------------------

X	GB 2 307 857 A (EURO CELTIQUE SA) 11. Juni 1997 (1997-06-11) Seite 3 Seite 4 -Seite 5; Beispiele 1,2 ---	1-7
X	US 3 653 914 A (SCHMITT WILLIAM H) 4. April 1972 (1972-04-04) Spalte 6, Zeile 70 -Spalte 7, Zeile 10 ---	1,3-7
X	US 4 004 036 A (SCHMITT WILLIAM H) 18. Januar 1977 (1977-01-18) Spalte 7 -Spalte 8; Beispiele 1,4 ---	1,3-7

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

### <sup>1</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Oktober 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PLI/EP 99/02969

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 92 15197 A (DU PONT)</p> <p>17. September 1992 (1992-09-17)</p> <p>Seite 7, Zeile 12 - Zeile 13</p> <p>Seite 8, Zeile 19 - Zeile 33</p> <p>Seite 9, Zeile 12 - Zeile 33</p> <p>Seite 25, Zeile 1 - Zeile 28</p> <p>Seite 32 -Seite 34; Beispiele 5,6</p> <p>---</p>	1-7
A	<p>US 5 223 246 A (KONDO SADA O ET AL)</p> <p>29. Juni 1993 (1993-06-29)</p> <p>Spalte 4 -Spalte 5; Beispiel 1</p> <p>-----</p>	1-7

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PLI/EP 99/02969

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB 2307857	A	11-06-1997	KEINE		
US 3653914	A	04-04-1972	KEINE		
US 4004036	A	18-01-1977	CH	488411 A	15-04-1970
			DE	1617293 A	25-02-1971
			DK	121922 B	20-12-1971
			ES	341112 A	01-12-1968
			FR	1536988 A	
			GB	1176087 A	01-01-1970
			NL	6707535 A	01-12-1967
			SE	352532 B	08-01-1973
WO 9215197	A	17-09-1992	AT	154868 T	15-07-1997
			AU	661686 B	03-08-1995
			AU	1583892 A	06-10-1992
			BR	9205703 A	17-05-1994
			CA	2105399 A	02-09-1992
			CN	1065181 A	14-10-1992
			DE	69220662 D	07-08-1997
			DE	69220662 T	02-01-1998
			DK	575489 T	16-02-1998
			EP	0501798 A	02-09-1992
			EP	0575489 A	29-12-1993
			ES	2104907 T	16-10-1997
			GR	3024900 T	30-01-1998
			HU	65076 A	28-04-1994
			IL	101098 A	05-12-1996
			JP	6505493 T	23-06-1994
			PL	170484 B	31-12-1996
			RU	2096955 C	27-11-1997
			TR	28893 A	17-07-1997
			US	5474971 A	12-12-1995
			ZA	9201526 A	30-08-1993
US 5223246	A	29-06-1993	AT	108649 T	15-08-1994
			CA	2036283 A	15-08-1991
			DE	69102900 D	25-08-1994
			DE	69102900 T	26-01-1995
			EP	0443381 A	28-08-1991
			JP	4210926 A	03-08-1992

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**